

**Wissenschaftliche Bewertung
verschiedener
Untersuchungsmethoden zur
Diagnosestellung eines Asthma
bronchiale bei Kindern im
Alter von 2 bis 5 Jahren**

Berichtsplan (Version 2.0)

Auftrag V06-02C
Version 2.0
Stand: 15.08.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Untersuchungsmethoden, Diagnose, Asthma bronchiale, Kleinkinder, Disease-Management-Programm (DMP)

Der vorliegende Berichtsplan (Version 2.0) soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Berichtsplan V06-02C (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Disease-Management-Programme.....	1
1.3 Asthma bronchiale	2
1.4 Sicherheit der Diagnosestellung.....	3
2 Ziele der Untersuchung	5
3 Projektablauf	7
3.1 Verlauf des Projekts.....	7
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	7
4 Methoden.....	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Diagnostische Verfahren	8
4.1.3 Zielgrößen	8
4.1.4 Studientypen.....	9
4.1.5 Ein- / Ausschlusskriterien	9
4.2 Informationsbeschaffung.....	10
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	11
4.4.1 Meta-Analyse	11
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	11
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	11
5 Literaturverzeichnis.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BGBL	Bundesgesetzblatt
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DMP	Disease-Management-Programm
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDION	Datenbank für diagnostische Studien der Universität Maastricht
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RSAV	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

1 Hintergrund

1.1 Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren zu prüfen. Im Rahmen des Gesamtauftrages zum Asthma bronchiale (Aufträge V06-02A, V06-02B, V06-02C) bei Kleinkindern soll weiterhin untersucht werden, welcher Nutzen und Schaden sich aus den auf die Diagnostik folgenden Interventionen bei diesen Kindern ergibt. Die Arbeitsergebnisse der 3 sich aus den Fragestellungen ergebenden Berichte sollen die Grundlage für die Entscheidung des G-BA über die Aufnahme der Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Asthma bronchiale in ein Disease-Management-Programm (DMP) bilden. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 17.05.2006.

Der vorliegende Bericht zum Auftrag V06-02C behandelt die Frage der diagnostischen Genauigkeit verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Darüber hinaus werden in den Berichten V06-02A und V06-02B folgende Fragestellungen zur Bearbeitung des o. g. Auftrages behandelt:

- V06-02A: Standard zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren
- V06-02B: Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren

Der Auftrag V06-02A ist als Vorbereitung des vorliegenden Berichtsplans zu verstehen, da es zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit einzelner Verfahren zunächst erforderlich ist, zu prüfen, ob es einen Goldstandard gibt, an dem diese gemessen werden können. Der Berichtsplan V06-02A wurde bereits publiziert.

1.2 Disease-Management-Programme

Disease-Management-Programme sind strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme, in denen Patienten über den gesamten Verlauf einer (chronischen) Krankheit versorgt werden können. Im Rahmen der Programme sollen vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt werden, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [1]. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll [2]. Neben der Optimierung der Behandlung ist es Ziel der DMP, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen.

Mit der 11. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV vom 22.12.2004) wurden die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) festgelegt.

Bisher ist es möglich, Kinder ab einem Alter von 5 Jahren in ein DMP Asthma einzuschreiben. Aufgrund des Krankheitsverlaufes, der oft im frühen Kindesalter beginnt, ist in der Vergangenheit sowohl von Ärzten als auch von Eltern und politischen Entscheidungsträgern angeregt worden zu ermöglichen, dass auch Kinder unter 5 Jahren an einem entsprechenden DMP teilnehmen können.

1.3 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei deren Entstehung eine Vielzahl von Zellen oder zellulären Elementen (z. B. Mastzellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen, epitheliale Zellen) eine Rolle spielt. Die chronische Entzündungsreaktion führt bei entsprechend veranlagten Personen zu einer bronchialen Hyperreagibilität, die rezidivierend typische Beschwerden wie giemende Atmung, anfallsweise Atemnot, thorakales Engegefühl und Husten (insbesondere nachts und in den frühen Morgenstunden) auslösen kann. Die Beschwerden sind mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Obstruktion der Atemwege assoziiert, die häufig spontan oder nach adäquater Behandlung reversibel ist [3,4].

In Deutschland sind ca. 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen von einem Asthma bronchiale betroffen [5], wobei weiterhin ein Anstieg der Prävalenz im Kindesalter zu verzeichnen ist [6]. Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern.

Ein Asthma bronchiale beginnt häufig im frühen Kindesalter [7,8]; es ist aber schwierig, die Diagnose sicherzustellen. In den ersten Lebensjahren kommt es bei vielen Kindern insbesondere im Rahmen viraler Infekte zu bronchialen Obstruktionen mit giemender Atmung („wheezing“). Viele dieser Kinder sind bis zum Schulalter und darüber hinaus symptomfrei und entwickeln kein chronisches Asthma [8,9].

Ein chronisches Asthma bronchiale bildet sich häufiger bei Kindern mit einer Atopie¹ aus [3]. Neben der Atopie wurden bisher zahlreiche genetische und umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert, die potenziell einen Einfluss auf die Entwicklung eines Asthma bronchiale haben. Als Beispiele können genetische Prädisposition, Geschlecht und Exposition gegenüber

¹ Mit dem Begriff „Atopie“ bezeichnet man die familiär gehäufte Disposition der Haut und Schleimhäute zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft. Diese kann sich als atopische Dermatitis, als allergische Rhinitis und Konjunktivitis und / oder als Asthma bronchiale manifestieren. Eine Atopie ist mit einer erhöhten Ig-E-Bildung und /oder einer veränderten unspezifischen Reaktivität assoziiert [21,22].

Tabakrauch oder Allergenen genannt werden [3]. Allerdings sind die Ergebnisse aus Langzeitstudien uneinheitlich [10,11].

Die Klassifikation der Asthmaschweregrade erfolgt in der Literatur nicht einheitlich. In der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma“ [10] wird ein Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen anhand der Symptomatik dann als persistierend klassifiziert, wenn das Intervall zwischen 2 symptomatischen Episoden kürzer als 2 Monate ist. Bei längeren Intervallen spricht man von einem intermittierenden Asthma bronchiale bzw. von einer intermittierenden, rezidivierenden bronchialen Obstruktion. Eine medikamentöse Dauertherapie zusätzlich zur Bedarfsmedikation wird nur für Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale empfohlen, Patienten mit intermittierenden Asthmasymptomen erhalten nur eine Bedarfsmedikation [3,10].

Zur Behandlung der betroffenen Patienten stehen sowohl medikamentöse Therapien als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie zum Beispiel Atem- und Physiotherapie oder Schulungsprogramme zur Verfügung. Ziel der therapeutischen Interventionen ist es, die akuten Beschwerden zu minimieren, die Lungenfunktion zu normalisieren, das Risiko weiterer Anfälle zu reduzieren bzw. deren Schwere zu mindern und – nicht zuletzt – die Lebensqualität zu verbessern.

Durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale verhindern zu können [10,12–15]. Dabei ist zu beachten, dass der Gegenstand der DMP die Therapie, nicht die Primärprävention chronischer Erkrankungen ist [16–19].

1.4 Sicherheit der Diagnosestellung

Die sichere Diagnosestellung eines Asthma bronchiale ist in der zu betrachtenden Altersgruppe schwierig. Einerseits sollten möglichst keine Patienten übersehen werden, da man hofft, durch eine frühzeitige Therapie einen schweren chronischen Krankheitsverlauf sowie eine soziale Ausgrenzung zu verhindern. Andererseits sollte vermieden werden, dass Kinder fälschlich die Behandlung einer nicht vorhandenen Krankheit erhalten und dadurch unter Umständen Schaden nehmen. Dabei kann es sich nicht nur um Nebenwirkungen von Medikamenten handeln. Es ist auch zu beachten, dass Kinder durch die Diagnose einer chronischen Erkrankung unter Umständen ein „Label“ erhalten, das ihre Lebensqualität einschränken und ihre Entwicklung beeinflussen kann.

Vor dem Hintergrund einer möglichen Einschreibung der 2- bis 5-Jährigen in ein DMP und der dazu notwendigen gesicherten Diagnose (§ 28d Abs. 1 RSAV [20]) müssen die Kriterien zur Festlegung der Diagnose einheitlich sein. Sie müssen nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz mit Hinblick auf den jeweiligen

Versorgungssektor evaluiert werden [1]. Die Diagnosestellung muss daher gemäß dem aktuellen medizinischen Standard erfolgen.

Der sogenannte Goldstandard oder Referenzstandard [23,24] ist ein besonderer medizinischer Standard. Im diagnostischen Bereich versteht man darunter die gegenwärtig beste und zuverlässigste Methode, eine Krankheit zu diagnostizieren oder auszuschließen. Alle anderen Verfahren werden am Goldstandard gemessen und im Vergleich bewertet.

Da es zur Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren bisher keinen eindeutigen Test gibt, der die Anforderungen an einen (überlegenen) Goldstandard erfüllt, wird in dem Teilprojekt V06-02A geprüft, ob über die Leitlinienempfehlungen ein Referenzstandard ermittelt werden kann. Hierzu wird eine entsprechende Auswertung durchgeführt. Anhand der zu erwartenden Ergebnisse wird für die einzelnen Verfahren zur Basisdiagnostik eines Asthma bronchiale eine Einteilung in Kategorien angestrebt. Die folgende Gruppierung ist denkbar:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Lungenfunktionsprüfung
- Bronchospasmodolysetest
- Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität / Provokationstests
- Allergiediagnostik

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Verfahren zur weiterführenden Diagnostik, die insbesondere der Abgrenzung zu den möglichen Differenzialdiagnosen dienen oder speziellen Fragestellungen vorbehalten sind.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der in der Versorgung in Deutschland etablierten Verfahren zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Folgende Fragen sollen dabei betrachtet werden:

1. Wie valide und zuverlässig (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagefähigkeit) sind die durch die Recherche identifizierten diagnostischen Verfahren im Vergleich zum Referenzstandard?
2. Wie valide und zuverlässig sind die diagnostischen Verfahren in Bezug auf ihre Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit
 - a) unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes bzw. des natürlichen Krankheitsverlaufes,
 - b) unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs aus vergleichenden Interventionsstudien, in denen ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen wurde?

Gemäß diesen Fragestellungen erfolgt die Bewertung der diagnostischen Verfahren in 3 Schritten, die nachfolgend erläutert werden.

Zu Ziel 1: Konnte im Projekt V06-02A ein Referenzstandard in Leitlinien identifiziert werden, werden die Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale mit diesem als Referenzstandard identifizierten Verfahren hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagefähigkeit) verglichen.

Zu Ziel 2a: Vor dem Hintergrund der Prämisse, dass mit dem zu untersuchenden diagnostischen Verfahren solche Kinder sicher identifiziert werden sollten, die zu einem späteren Zeitpunkt ein chronisches Asthma entwickeln und die sich von denjenigen unterscheiden, deren Symptomatik vorübergehender Natur ist, werden die Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit der diagnostischen Maßnahmen unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes bzw. des natürlichen Krankheitsverlaufes bewertet. Dazu werden entsprechende Verfahren innerhalb prospektiver Kohortenstudien bewertet.

Zu Ziel 2b: Zur Bewertung diagnostischer Verfahren zählt auch die Einschätzung ihrer Wirksamkeit. Diagnostische Verfahren sind nur dann positiv zu bewerten, wenn aus ihnen eine (therapeutische) Konsequenz mit patientenrelevantem Nutzen resultiert. Deshalb erfolgt eine Analyse der im Teilprojekt V06-02B extrahierten randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung ausgewählter, im bestehenden DMP Asthma bronchiale verankerten Interventionen. Diese Studien werden hinsichtlich der eingesetzten diagnostischen Verfahren mit den nach diesem Berichtsplan (V06-02C) gewonnenen Diagnosestudien verglichen.

Übereinstimmend verwendete diagnostische Verfahren werden daraufhin analysiert, ob mit hinreichender Sicherheit ein patientenrelevanter Nutzen nachgewiesen werden konnte. Bezüglich dieser diagnostischen Verfahren werden dann Informationen zum Nutzen der therapeutischen Interventionen mit Informationen zur diagnostischen Güte zusammengeführt.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit drei Teilprojekten zur Diagnostik und Therapie von Kleinkindern mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion bzw. eines Asthma bronchiale beauftragt (vgl. Abschnitt 1.1.).

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Patientenvertreter konsultiert. Die Konsultationen wurden am 20.10.2006 mit einer Vertreterin des Kölner Fördervereins für das Allergie- und Asthmakranke Kind e.V. (FAAK) Köln und am 07.11.2006 mit einer Vertreterin des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e.V. (DAAB) durchgeführt.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.04.2007 wurde am 17.04.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 15.05.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 1.0 des Berichtsplans hat sich eine Änderung ergeben, die in der Differenzierung des Zieles 2 in die Teile 2a (diagnostische Studien mit natürlichem Verlauf) und 2b (vergleichende Interventionsstudien mit nachgewiesenem Nutzen) besteht (vgl. Kapitel 2). Die Begründung hierfür ist der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ zu entnehmen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Analog zur Schwerpunktsetzung des Projektes (siehe Kapitel 2) werden nachfolgend methodische Anforderungen allein an diagnostische Studien dargelegt.

4.1.1 Population

Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion, definiert durch die ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale oder durch Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Hierzu zählen u. a. giemende Atmung (wheezing), trockener Husten und anfallsweise Dyspnoe.

4.1.2 Diagnostische Verfahren

Als diagnostische Verfahren werden einzelne diagnostische Maßnahmen, aber auch Kombinationen im Sinne eines diagnostischen Algorithmus betrachtet. Der Fokus liegt auch bei der Identifizierung von Diagnosealgorithmen entsprechend der Auftragsformulierung auf in Deutschland etablierten Verfahren, die bereits im bestehenden DMP Asthma bronchiale oder in den deutschen Leitlinien empfohlen werden und bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren einsetzbar sind.

In Bezug auf die Kohortenstudien ist zu beachten, dass die Kinder in den Studien bis zu einem Alter beobachtet werden müssen, in dem der zu erwartende Endpunkt (Ausbildung eines chronischen Asthma bronchiale) erreicht werden kann und es grundsätzlich möglich ist, die Kinder einer objektivierbaren Diagnostik (z. B. Lungenfunktionsprüfung) zuzuführen. In den aktuellen Leitlinien wird eine Lungenfunktionsprüfung ab einem Alter von etwa 5 Jahren empfohlen [3,4,7,10]; das entspricht auch dem Alter, ab dem die Kinder in das bestehende DMP eingeschlossen werden können.

Ob Schritt 1 durchgeführt werden kann, ist abhängig davon, ob im Projekt V06-02A ein Referenzstandard identifiziert werden konnte. Falls kein Referenzstandard im Projekt V06-02A zu ermitteln und / oder keine quantitative Auswertung der Studien möglich ist, erfolgt eine qualitative Ergebniszusammenfassung unter besonderer Berücksichtigung der jeweilig in den Studien verwendeten Referenzmethoden.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen werden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) und das diagnostische Chancenverhältnis (Diagnostic Odds Ratio [DOR]) betrachtet.

4.1.4 Studientypen

Es werden diagnostische Studien der Phasen 2 und 3 [26] und Kohortenstudien, die in Bezug auf die Fragestellung und Population relevant sind, recherchiert und in die Betrachtung eingeschlossen und bewertet. Die diagnostischen Studien werden ihrer Fragestellung entsprechend eingeteilt in [25]:

Phase 2: Verteilung der Testergebnisse bei gesunden und erkrankten Personen sowie Schätzung der Testparameter bei bekanntem Krankheitsstatus

Phase 3: Durchführung in der konkreten Anwendungssituation: unverzerrte Schätzung der Testparameter (Diskriminationsfähigkeit) sowie Vorhersagegenauigkeit bei unbekanntem Krankheitsstatus

Die zu untersuchenden diagnostischen Verfahren ergeben sich aus den unter Punkt 4.1.2 genannten Kriterien.

4.1.5 Ein- / Ausschlusskriterien

Die in die wissenschaftliche Bewertung einbezogenen diagnostischen Studien

- müssen alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- dürfen keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Diagnostestudien Phase 2 oder 3 oder prospektive Kohortenstudien
E2	Alle Daten zur Erstellung einer 4-Felder-Tafel zur Bestimmung der Testgüte (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Likelihood Ratio, DOR) sind vorhanden oder können aus vorhandenen Daten errechnet werden.
E3	Kinder, die im Alter zwischen 2 und 5 Jahren (80 % der Studienpopulation sollten in diese Altersgruppe fallen) Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung aufweisen und eine Diagnostik mit einem Verfahren erhalten, das die unter Punkt 4.1.2 genannten Kriterien erfüllt
E4	Publikationssprache Deutsch, Englisch oder Französisch
E5	Für Kohortenstudien: Nachbeobachtung mindestens bis zum Alter von 5 Jahren
E6	Für Kohortenstudien: Beobachtungszeitraum mindestens 2 Jahre

Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements genügt und eine Bewertung der Studien ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE • MEDLINE • MEDION
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in den Abschlussbericht einfließen.

Die in die wissenschaftliche Bewertung einzubeziehenden therapeutischen Studien (vgl. Ziel 2b; Kapitel 2) müssen im Teilprojekt V06-02B als relevant eingestuft worden sein. Weiterhin muss ein patientenrelevanter Nutzen mit ausreichender Sicherheit nachweisbar sein.

4.3 Informationsbewertung

Die Extraktion und Bewertung der Studien erfolgt anhand standardisierter Extraktionsbögen des Institutes. Diagnostische Studien werden mithilfe von QUADAS, eines Instruments zur Qualitätsabschätzung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit, beurteilt [26,27]. Dieses kann bei Bedarf an die Fragestellung angepasst werden. Bei den Kohortenstudien finden standardisierte Instrumente in Anlehnung an Bewertungsbögen des NICE [28] Anwendung.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

Für jeden Test sollen die Spannweite der Sensitivität, Spezifität, des Likelihood Ratios (von positiven und negativen Testergebnissen) und das DOR berechnet und diskutiert werden sowie gegebenenfalls mögliche Spannweiten von positiven und negativen prädiktiven Werten auf der Basis unterschiedlicher Prävalenzschätzungen.

Die für Ziel 2b genutzten, aus dem Teilprojekt V06-02B gewonnenen Interventionsstudien werden hinsichtlich der dort verwendeten diagnostischen Verfahren mit den diagnostischen Verfahren in den nach 4.1 extrahierten Diagnosestudien verglichen. Bei Übereinstimmung der Verfahren werden Informationen zur Güte der diagnostischen Verfahren einerseits und Wirksamkeit der diagnostischen Verfahren andererseits zusammengeführt.

4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse. Diese wird gemäß den Methoden des Instituts durchgeführt.

Eine gepoolte Analyse wird je nach Datenlage für Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios, DOR sowie mittels einer Summary-Receiver-Operating-Characteristic(sROC)-Kurve durchgeführt. Zur Bewertung der Heterogenität der Studien wird die Q- bzw. I²-Statistik berechnet. Eine mögliche Heterogenität wird gegebenenfalls bei einer ausreichenden Anzahl verfügbarer Daten mit Verfahren der Metaregression mit zufälligen Effekten weiter untersucht.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere für Studien unterschiedlicher Qualität geplant.

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Alter für die Gruppe der 2- bis 5-jährigen Kinder,
- Risikopopulation,
- allergische Erkrankungen.

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – § 137f Absatz 2.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Glossar zur Gesundheitsreform. Strukturierte Behandlungsprogramme – Erläuterungen und Informationen [Online-Text]. [Zugriff am 31.10.2006]. Gelesen unter: http://www.das-glossar-zur-gesundheitsreform.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 27.11.2006]. Gelesen unter: www.ginasthma.com.
4. National Institutes of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Expert panel report 2. Bethesda: NIH; 1997. (NIH Publication No. 97-4051).
5. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005. Stuttgart: Thieme; 2005.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733-743.
7. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter. Düsseldorf: AWMF; 2006. (AWMF-Leitlinien-Register 026/010).
8. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1253-1258.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133-138.
10. Berdel D, Buhl R, Dierkesmann R, Niebling W, Schulz K, Ukena D, et al. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung – Version 1.3. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2006.
11. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T, et al. Prevention strategies for asthma – primary prevention. *CMAJ* 2005; 173(Suppl 6): S20-S24.
12. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368(9537): 754-762.

13. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1998-2005.
14. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-1997.
15. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. [Cochrane Review] *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
16. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278(20): 1687-1692.
17. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124(9): 832-837.
18. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. *BMJ* 1997; 315(7099): 50-53.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Disease-Management-Programme: Definition [Online-Text]. 2001 [Zugriff am: 31.10.2006]. Gelesen unter: <http://www.aezq.de/links/strukturiert/pdf/dmpdefinition>.
20. Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der Gesetzlichen Krankenversicherung (Risikostruktur-Ausgleichsverordnung – RSAV), 3. Januar 1994 (BGBl. I S. 55), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 18. Dezember 2006 (BGBl. I S. 3224)
21. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Springer Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin: Springer; 2002.
22. Ring J. Angewandte Allergologie. München: Urban & Vogel; 2004.
23. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979; 139(6): 627-628.
24. Claassen JA. Liever 'goudstandaard' dan 'gouden standaard'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(52): 2937.
25. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 20: 873-879.

26. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003; 3: 25.
27. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 9.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appendix D: Methodology checklist: Cohort studies. In: National Institute for Health and Clinical Excellence (Hrsg.). *The guidelines manual* [Online-Ausgabe]. London: NICE; 2006. p. 123-129. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=308639>.